

A quadrivalens HPV vakcinával szerzett tapasztalatok a gyermekgyógyász szemszögéből

Dr. Bókay János

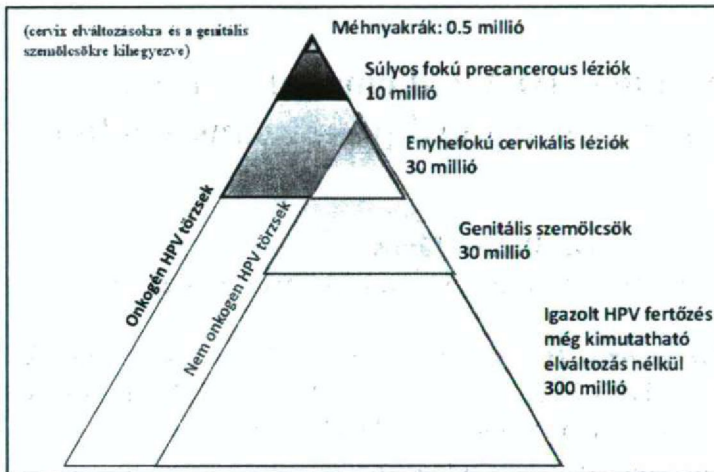
Semmelweis Egyetem I. számú Gyermekklinika, Budapest

A *human papillomavírus (HPV)* fertőzés és a méhnyakrák közötti ok-okozati összefüggést, a HPV rákkeltő szerepét a WHO részeként működő Nemzetközi Daganatkutatói Ügynökség (IARC) már 1995-ben hivatalosan elismerte, amit 2005-ben ismételten megerősített. Ez a felismerés tette lehetővé a HPV ellenes védőoltások kifejlesztését. Az ügy orvosi jelentőségét a *Harald zur Hausen* professzornak ezért a felfedezésért odaítélt *2008-as orvosi Nobel-díj* fejezi ki legjobban.

A human papilloma vírusok közül kb. 35 különböző típus hozható kapcsolatba a nemi szerveken kialakuló valamely kórállapottal. A HPV különböző típusait daganatkeltő képességük szerint alacsony és magas kockázatú csoportokba szokás osztani. A méhnyak szöveti elváltozásának leggyakoribb enyhe formája az alacsony fokozatú szöveti elváltozás, a *cervicalis intraepithelialis neoplasia-1*, a „CIN1”. Súlyosabb szöveti elváltozás a méhnyakon az ún. „CIN2/3”, amely már a méhnyakrák közvetlen előállapota. A szexuálisan aktív felnőtt népesség akár 70%-ánál is bekövetkezhet a nemi szervek HPV fertőzése, esetleg akár több törzsszel is.

Világviszonylatban egy év alatt mintegy 500 ezer nő betegszik meg, és közel 300 ezer nő hal meg méhnyakrák következtében. *Európában* a méhnyakrák a rákos halálozások második leggyakoribb oka (az emlőrák után) a fiatal (15–44 éves) nők körében: naponta kb. 40 nő hal meg ebben a betegségben. *Magyarország* az Eu. tagállamok között a második helyen áll (Litvánia mögött) a méhnyakrák gyakorisága és az ebből eredő halálozás tekintetében. A Nemzeti Rákregiszter adatai szerint 2001-ben hazánkban 1240 új méhnyakrák megbetegedés történt, és 539 nő halt meg a méhnyak daganatos elváltozásának következtében. Az új daganatos

betegségek kialakulása azóta sem csökken, és az előfordulási gyakoriság csúcsa a fiatalabb nőpopuláció felé tolódik el. A méhnyakrákos megbetegedések, bár a legsúlyosabbak, a HPV-vel kapcsolatos betegségterheknek csak igen kis részét képezik (1. ábra).



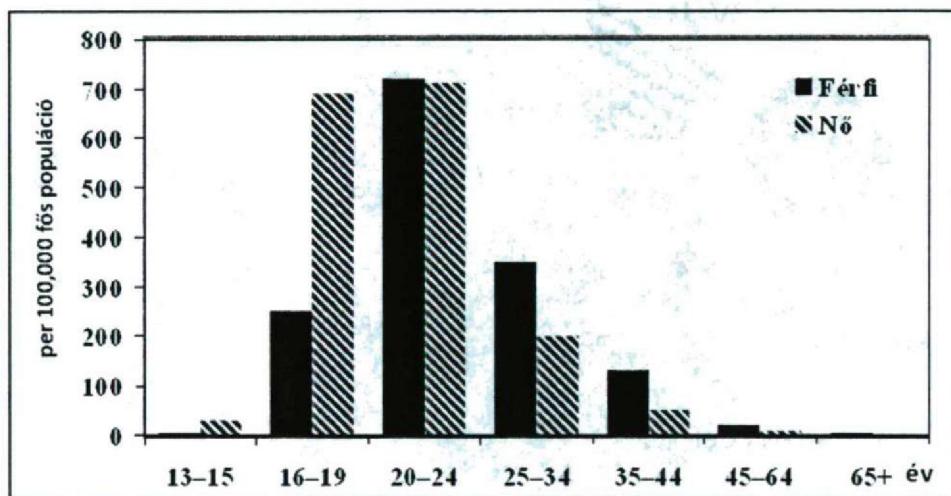
**1. ábra.
HPV-vel
kapcsolatos
betegségterhek**

Ha a HPV különböző típusait vizsgáljuk, a 16. és 18. típus okozza a magas fokozatú méhnyak elváltozások (CIN2/3) valamint a méhnyak- és végbélrák esetek kb. 70%-át. A HPV 16/18 valamint a HPV 6/11 törzsek együttesen a CIN1 esetek 50 százalékáért felelősek. Az utóbbi, „alacsony kockázatú”-nak is nevezett HPV 6/11 törzsek okozzák a nemi szerveken kialakuló torzító, és gyakran visszatérő szemölcsök több mint 90%-át, amely ugyan „jóindulatú” elváltozás, de igen jelentős negatív pszichés hatásokkal bír, és kiújulási hajlama révén gyógyításának egészségügyi költségvonzata is jelentős. A genitális szemölcsök elsősorban a fiatalabb korosztályban fordulnak elő, (2. ábra) és a szexuálisan aktív populáció mintegy 1%-át érintik. A becsült rizikó (USA) az egész élettartamra vonatkoztatva mintegy 10%.

Az ún. alacsony malignitású HPV típusok (HPV 6/11), ugyan közvetlenül nem okoznak rákot, de hozzájárulnak az alacsony fokozatú méhnyak elváltozások (cervicalis intraepithelialis neoplasia-1 „CIN1”) kialakulásához, amelyek a szűrés során megkülönböztethetetlenek a magas kockázatú (HPV 16/18) által előidézett, hasonló szöveti elváltozásoktól.

Míg az évek során sok CIN1 és kevés CIN2, kezelés nélkül is spontán meggyógyulhat, addig a CIN2/3 elváltozások igen nagy többsége előre haladva, végül rákos állapotba torkollik, hacsak még idejében felismerve, sebészi úton nem kerül eltávolításra.

A méhnyakrák megelőzésének stratégiája az utóbbi évekig egyedül a nők rutinszerű szűréséből, és a méhnyak citológiai és kolposzkópos vizsgálatot magába foglaló nőgyógyászati rákszűrésből állt. Bár a rutinszerű szűréssel a fejlett világban a méhnyakrák előfordulási gyakorisága jelentősen csökkenthető, a méhnyakrák kialakulásának illetve a halálozási gyakoriság csökkentésére reális esély 80% feletti, da csak rendszeres (legalább 3 évenkénti) részvétel esetén. Bár a szűrés 1981 óta a magyar egészségügy kiemelt programjaként, megkülönböztetett támogatást élvez, a részvételi arány az utóbbi években sajnálatos módon csökkent.



2. ábra. Genitális szemölcsök; a fiatalok betegsége. Első alkalommal diagnosztizált condylomák. (Anglia és Wales – 200).

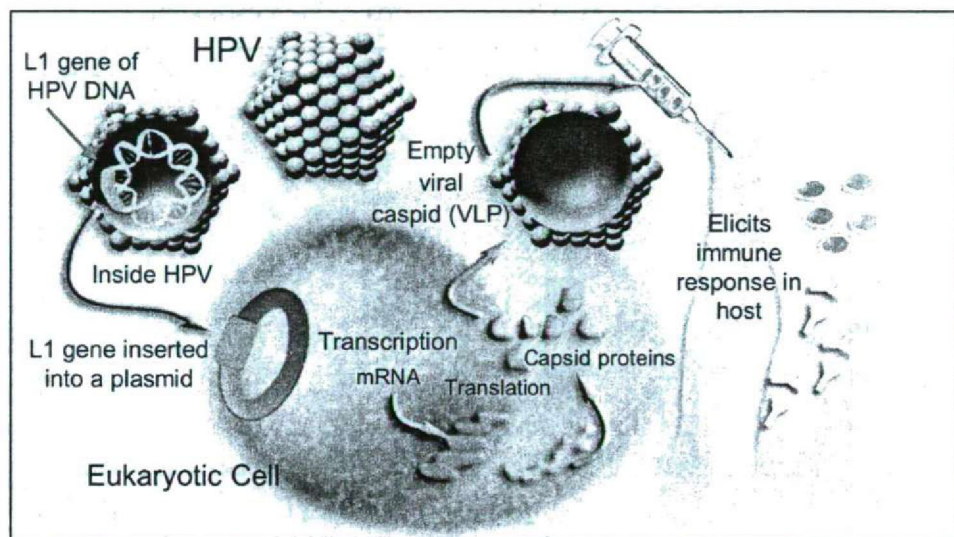
CDR Wkly (Online). 2001:11(35). Available at:

www.hpa.org.uk/cdr/archives/2001/cdr3501.pdf

Az ún. elsődleges megelőzésre teremtett lehetőséget a *HPV ellenes védőoltások* kidolgozása.

A human papillomavírus két fő alkotórésze közül az egyik a vírus fertőzésért felelős genomja amely duplaszálú, gyűrű alakú, és mintegy 8000 nukleotidpár alkotja. A másik alkotórész a vírusburok, amely 72 kapszomérből áll. Ezek a kapszomérek két fehérjéből (L1, L2) épülnek fel. A prophylaktikus vakcinázás alapja az a felismerés volt, hogy 5 molekula L1, vagy L2 kapszidfehérje (kapszomer) roztetaszerűen, spon-tán összeállnak egy pentamérré, vagy ún. vírusszerű, de nem fertőző részecskékké (VLP), amelyek vírus neutralizáló ellenanyagok termelését

válthatják ki. Az oltóanyagok nem fertőző, *HPV szerű partikulumokból* (VLP vírus like particles) kerülnek előállításra. Az első lépés a természetesen előforduló HP vírusból a DNS izolálás. A fehérjét kódoló gént egy eukaryota sejtbe helyezve L1 kapszidfehérje szintetizálódik. A *vírus rekombináns L1 kapszidfehérjei*, összeállva a vírus üres, (tehát magában információhordozó DNS-t nem tartalmazó) kapszidburkát hozzák létre, amely immunválasz kiváltására alkalmas, viszont *nem fertőző és nem onkogén* (3. ábra).



3. ábra. HPV L1 Virus-Like-Particle (VLP) Vaccine Synthesis

Világszerte már 30 millió felett van az oltottak száma, a vakcinázás eredményei szerint a kezelt nők általában jól tolerálták, és nemkívánatos események csak elvétve fordultak elő. Jelenleg hazánkban két, törzskönyvezett, hasonló árú HPV ellenes vakcina hozzáférhető a kereskedelmi forgalomban.

Mindkét védőoltásra igaz, hogy erősen immunogének, tehát igen hatékonyak. Magas ellenanyagszintet hoznak létre, amely éveken keresztül fennáll, és felel a védettségért. Bár a védettséget biztosító ellenanyag szintet számszerűen nem határozták meg, a természetes védettséget többszörösen meghaladó szintek meggyőzően alátámasztják a vakcinák hosszú távú hatásosságát. Mindkét készítmény esetén 0,5 ml oltóanyag adandó be izomba (intramusculárisan) és a megfelelő védelem eléréséhez három oltás szükséges, amelyeket meghatározott időközönként, fél éven belül kell beadni. Szintén mindkét oltóanyag vonatkozásában érvényes,

hogy a vakcinák akkor a leghatásosabbak, ha azokat a nemi élet megkezdése előtt, tehát a HPV-vel történő bármely expozíciót megelőzően adják be, ezen kívül a 9–15 éves korosztályban a védőoltás erőteljesebb ellenanyag választ képes létrehozni, mint a későbbi életkorokban.

A *bivalens* (2 törzset tartalmazó) HPV16/18 vakcina (Cervarix- GSK) a HPV 16-os és 18-as genotípusai ellen nyújt védelmet. Ezek a típusok felelősek a méhnyakrákos esetek kb. 70%-áért. A *quadrivalens* (HPV 6/11/16/18) vakcina (Silgard-MSD) a HPV előző 2 törzsen kívül további két, (HPV 6, HPV 11) törzse ellen is véd, így a méhnyakrák és megelőző kórállapotain kívül a szeméremtest (vulva) rákot megelőző, nagyfokú szövettani elváltozásai, illetve külső nemi szervek torzító szemölcsös elváltozásai ellen is biztonságos védelmet nyújt. Ezenkívül adatok vannak arra, hogy a beoltott nők szérumban kialakult antitestek a HPV 16-tal közeli rokonságban álló 31-es, és a HPV 18-cal rokon 45-ös genotípusú törzsek ellen is keresztvédelmet biztosít. A HPV 31, illetve a HPV 45 két olyan onkogén-rákkeltő törzs, amelyek együttesen a méhnyakrákos esetek további 10%-áért felelősek így potenciálisan 80% fölé nőhet a méhnyakrákot okozó típusok lefedettsége is.

Bármelyik vakcinát is választjuk, igen lényeges hangsúlyozni hogy a vakcinák a méhnyakrákos eseteknek csak a kb. 70%-áért felelős HPV genotípusokkal történő fertőződés ellen védenek, tehát a védőoltás nem helyettesítheti a rendszeres nőgyógyászati rákszűrést.

Korai megelőzés fontossága – Kiket, és mikor oltunk?

Az aktív szexuális életet élő nők és férfiak HPV fertőzésének kumulatív kockázata >50%! (1-2)

A szexuális élet megkezdése után az HPV fertőzés általában 3–5 éven belül az esetek mintegy 60%-ában megtörténik! (3-4)

1. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. *Am J Epidemiol.* 2003

2. Centers for Disease Control and Prevention. Rockville, Md: CDC National Prevention Information Network; 2004

3. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, et al. *BJOG.* 2002 4. Winer RL, Lee S-K és mtsai *Am J Epidemiol.* 2003

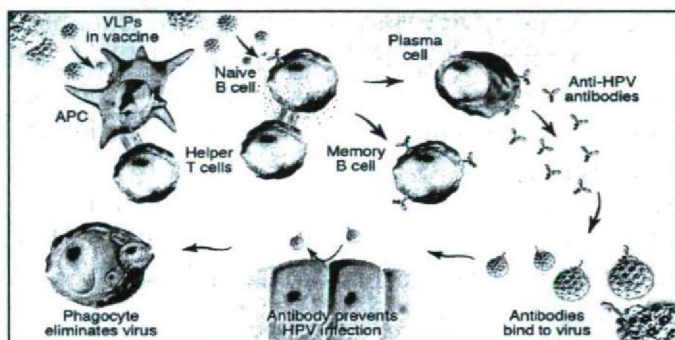
Egy immunológiai tanulmányban kimutatták, hogy a magasabb neutralizáló ellenanyagszint volt elérhető 9–15 éves korú fiúknál, és 10–15 éves lányoknál, mint a későbbi életkorban 16–23 éves fiatal nőkben (Block SL, Nolan T., Sattler C. és mtsai *Pediatrics* 2006.)

Ezekből a megfontolásokból adódóan:

Elsődleges célcsoport: Serdülők, lehetőleg nemre való tekintet nélkül, a szexuális élet megkezdése előtt. *Másodlagos célcsoport:* Aktív szexuális életet élő nők

A HPV oltás által kiváltott immunválasz feltételezett mechanizmusa

A gazdasejtbe bejutott vírus az őt burkoló fehérjeköpenyét a sejt felszínén hagyva aktiválni kezdi a T-helper sejteket. Az aktiválódott T-helper sejtek (T2 helper sejt) a humorális immunválaszért felelős B sejteket mozgósítják, amik az antigén-antitest válaszreakció kialakítására képesek, valamint egy részük memorizálja az antigént, biztosítva ezáltal a reinfekció esetén a gyors válaszadási képességet. Az anti HPV antitestek a vírushoz kötődve, részben megakadályozzák a fertőzést, és lehetővé teszik a fagocyták számára annak eliminálását (4.ábra).



4. ábra

SILGARD (MSD) – HPV elleni védőoltás

- Quadrivalens HPV (6-11-16-18 tip.) L1 VLP vakcina
- *Saccharomyces cerevisiae* élesztőgomba rekombináns törzse által termelt L1 protein, vírusszerű részecskék formájában
- Előállítás rekombináns DNS technológiával
- Amorf aluminium-hydroxi-foszfát-szulfát adjuvánsra (225ug/Al) adszorbeálva

Gyógyszerforma: 0,5 ml szuszpenziós injekció, előretöltött fecskendőben. *Felrázandó!*

Alkalmazás és adagolás: 3 oltás 6 hónapon belül (0.,-2.,-6. hónap). A 2. adag *legalább* egy hónappal az első, a 3. adag *legalább* 3 hónappal a második után! *Mindhárom adagot egy éven belül kell beadni!* Oltás módja: *Intramuscularisan* (felkar vagy combizom).

A védelem tartóssága (Silgard)

- Legalább 5 évig a természetes titernél 10x magasabb ellenanyag titer perzisztál

- Állatmodellekben hosszú védelem, alacsony titer mellett is
 - Igazolt, hogy memória B sejtek képződnek
 - Anamnesztikus immunválasz – a B sejt memória szerepe a döntő
- Természetes, mesterséges booster gyors antitest emelkedést indukál (antigen challenge-el igazolva).

Az oltás hatékonysága (Silgard)

20 541 fiatal, 16–26 éves nő bevonásával végzett négy II. és III. fázisú klinikai vizsgálat összesített elemzése igazolta:

Méhnyakrák: 100%-os hatás a 16-os és 18-as humán papillómavírussal összefüggő CIN 2/3, AIS és VIN/VaIN 2/3 ellen. A 16-os és 18-as típusú humán papillómavírusok okozzák a méhnyakrák és a CIN2/3, valamint az AIS kb. 70%-át.

Cervicalis dysplasia: 95%-os hatás a 6-os, 11-es, 16-os és 18-as humán papillómavírussal összefüggő CIN 1/2/3 vagy AIS ellen. A 6-os, 11-es, 16-os és 18-as típusú humán papillómavírusok okozzák a CIN 1 kb. 35–50%-át.

Condylomák: 99%-os hatás a 6-os és 11-es humán papillómavírussal összefüggő genitális szemölcsök ellen. A 6-os és 11-es humán papillómavírusok okozzák a condylomák kb. 90%-át.

Újabb vizsgálatokkal kimutatták, hogy a Silgard a HPV-6,-11,-16,-18 típusokon kívül *keresztvédelmet biztosít a HPV-31, és HPV-45 típusok ellen is*, amely magas malignitású törzsek a méhnyakrákot okozó HPV vírustörzsek között gyakoriságban a 3. illetve az 5. helyen szerepelnek (Smith JF és mtsai 2006).

Hol tart a Silgard védőoltás? (2008. október)

- A 16 országban végzett III. fázisú vizsgálatok erős és tartós védőhatást igazoltak – a vizsgálatokat felügyelő független *Adat és Mellékhatás-ellenőrző Bizottság* javaslatára – etikai okokból a vizsgálatokat korábban – 5 év után – leállították, hogy a *placebo csoport is megkaphassa* az oltást.
- Jelenleg 76 országban van forgalomban.
- Eddig világszerte több mint 20 millió oltás történt.

Nyitott kérdések a HPV ellenes védőoltásokkal kapcsolatban

Kell-e booster oltás?

- Tinédzserek oltása után milyen lesz a későbbi rákmegelőző hatás?
- Hugh riska típusok eltűnésével előtérbe kerülnek-e más onkogén típusok?
- Befolyásolja-e az oltás a szűrővizsgálati hajlandóságot?